Lane Medical Library

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag

zur

Kenntnis der Wirkung

des

Coniin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Hans Martens,

prakt. Arzt in Hohenwestedt.

Kiel, 1893.

Druck von A. F. Jensen.

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag

zur

Kenntnis der Wirkung

des

Coniin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Hans Martens,

prakt. Arzt in Hohenwestedt.

Kiel, 1893.

Druck von A. F. Jensen.

Nr. 2.

Rectoratsjahr 1893/94.

Referent: Dr. **Hensen.**

Zum Druck genehmigt: Dr. **Völckers,**
z. Z. Decan.

Meiner lieben Frau

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153718_0237

Nachdem Giseke im Jahre 1827 das schwefelsaure Salz des Coniin, wenn auch nicht ganz rein, zuerst dargestellt hatte, ist dieser eigentümliche, flüchtige, sauerstofffreie Pflanzenstoff öfters Gegenstand chemischer Untersuchungen gewesen. Doch gelangten die Bemühungen der Chemiker erst zum Abschluss, nachdem Ladenburg 1886 die vollständige Synthese des Alkaloids geglückt war.

Durch die Untersuchungen Kekulés wurde im Jahre 1854 sichergestellt, dass in dem Schierling neben dem Coniin noch andere homologe Basen enthalten sind, die sich dem Coniin des Handels in wechselnder Menge beigemengt finden; auch sie wurden chemisch genauer geprüft, leider zum Teil ohne den gewünschten Erfolg.

Dagegen gelang die Darstellung anderer, bisher in der Natur nicht aufgefundener Coniinderivate. Einige der so erhaltenen Körper wurden auch an Tieren geprüft und von einzelnen als in ihrer Wirkung mit dem Coniin übereinstimmend befunden, während die Untersuchungen anderer wesentliche Unterschiede in Wirkungsart und Intensität feststellten.

Nachdem Herr Prof. Falck gelegentlich der synthetischen Arbeiten Ladenburgs zu vergleichenden Untersuchungen über die Wirkung des Coniin und anderer Piperidinderivate veranlasst worden war, hielt er es für notwendig, die Wirkungsart und Wirkungskraft des reinen Coniin festzustellen, um, auf solche Thatsachen gestützt, den Vergleich mit den anderen Körpern qualitativ und quantitativ durchführen zu können.

Da seit 1827 das Coniin häufig an Tieren geprüft worden war, so erschien es zweckmässig, die litterarisch gemachten Angaben mit zu verwerten.

Ich will in dem folgenden kurz das zusammenstellen, was ich in der mir zugänglichen Litteratur über solche mit dem Coniin

an Tieren angestellten Versuche aufgefunden habe, soweit dieselben von grösserer Bedeutung zu sein scheinen.

Schon Giseke und Geiger überzeugten sich von der intensiven Wirkung ihrer Präparate, machen indes nur Angaben allgemeiner Natur. Erst Christison stellte genauere Versuche mit dem Coniin und seinem Hydrochlorat an Hunden, Kaninchen, Fröschen und der Katze an; aber die Menge des Giftes ist nach Tropfen angegeben, ohne dass das Gewicht eines Tropfens festgestellt wäre, sodass die Ergebnisse für einen quantitativen Vergleich nicht zu verwerten sind.

Auch die 1838 ausgeführte Arbeit von Pöhlmann, der an denselben Tierarten experimentierte wie Christison, enthält keine Gewichtsbestimmungen der angewandten Giftmengen; zudem wurden sie zum Teil in die Brusthöhle, in die Bauchhöhle, in das Auge, in ein Geschwür eingespritzt, sodass die Ergebnisse der Untersuchungen durch die Verschiedenheit der Applikationsstellen mit beeinflusst werden.

Rossi machte Versuche an Tauben, Hunden, Kaninchen, Fischen und anderen Tieren; auch er giebt keine Gewichts-Bestimmungen der angewandten Giftmengen.

Eine grössere Reihe von Untersuchungen verdanken wir van Praag, der wenigstens zum Teil das Gewicht der Tiere (Hund, Katze, Kaninchen, Hänfling, Staar, Frösche, Fische) und die Menge des Giftes angegeben hat; den einzelnen Versuchen aber fehlt ebenfalls die Gleichmässigkeit der Ausführung.

Die gleichen Einwände sind zu erheben gegen Ihmsen, der das Coniin an zahlreichen Säugetieren geprüft hat.

In der viel genannten Abhandlung von Guttmann sind einige Tierversuche mitgeteilt, bei denen die Giftlösung unter die Haut gespritzt wurde. Leider fehlen auch hier Angaben über das Gewicht der benutzten Tiere. In der sonst sehr schönen Abhandlung von Casaubon ist es gleichfalls nicht angegeben.

Erst im Jahre 1869 wurden von Brown & R. Fraser Versuche über die Wirkung des Coniin und verschiedener seiner Derivate veröffentlicht, bei denen nicht allein die Giftmenge, sondern auch das Gewicht der benutzten Kaninchen und Frösche angegeben ist. Ich entnehme der Abhandlung, dass die geprüften Präparate des salzsauren Coniin in ihrer Wirkungskraft ungemein verschieden waren, da die Tötungsdosis sich für das sogenannte

Christisonsche Coniin als zwischen 3,68 und 8,41 mg pro Kilo Kaninchen liegend berechnet, während von dem Morsonschen Coniin 31,25 mg wohl lähmten, aber nicht töteten, und der Tod erst bei Anwendung von 35,17 mg eintrat.

Pélissard führt in einer die Wirkung des Coniin, sowie seiner Aethylderivate behandelnden Schrift 12 an Hunden, Katzen und Kaninchen mit Coniin angestellte Versuche ausführlich an; auch diese ermöglichen keinen Vergleich wegen des Mangels der Gewichtsangabe; zudem erfolgte die Einspritzung des Giftes meist in die Venen.

Die umfangreiche Arbeit von Tiryakian berücksichtigt verschiedene Handelspräparate des Coniin (deutsches, von Hardy etc.), ohne aber die Wirkungskraft derselben genauer zu bestimmen.

Prévost verfolgte bei seinen Untersuchungen hauptsächlich den Zweck, die Art der Coniinwirkung am Tiere genauer festzustellen; quantitative Angaben fehlen.

In einer den chemischen Verhältnissen des Giftes gewidmeten Abhandlung erwähnt A. W. Hofmann nebenher, dass bei Kaninchen die Tötungsdosis des Hydrochlorates zwischen 103 und 128,7 mg betrage.

Demgegenüber giebt J. H. Steinhäuslin in seiner 1887 erschienenen Dissertation an, dass Kaninchen durch 45,75 mg Coniinhydrobromat pro Kilo Tier getötet werden.

Die vorstehend gemachten Mitteilungen aus der Coniinlitteratur ergeben für denjenigen, der nach genauen Angaben über die Wirkungsintensität des Giftes auf die verschiedenen Tierarten sucht, nur eine spärliche Ausbeute.

Die wenigen Angaben quantitativer Art, die wir Brown & Fraser, Kronecker und Steinhäuslin verdanken, stimmen zudem so wenig überein, dass sie für weitere vergleichende Untersuchungen nicht die Grundlage bilden können. Die verschiedene Reinheit der benutzten Gifte muss wohl, wie dies schon öfter geschah, für die Verschiedenheit der Resultate verantwortlich gemacht werden.

Unzweifelhaft benutzten die meisten älteren Untersucher Coniinpräparate, die, nach den gemachten Angaben über äussere Beschaffenheit und Siedepunkt, nicht chemisch rein waren. Für weitere Untersuchungen über die Wirkungsintensität des Coniin

musste daher zunächst die Forderung des absolut reinen Präparates aufgestellt werden.

Ein solches Präparat, von Ladenburg dargestellt, diente zu Untersuchungen an Kaninchen, über die 1887 Hadenfeldt berichtet hat und durch die für das genannte Tier als minimal letale Dosis 56,76 mg Coniinhydrochlorat pro Kilo Tier festgestellt wurde. Da jenes Präparat aufgebraucht war, so musste reines Coniin neu hergestellt werden. Die von Herrn Prof. Falck vorgenommene Reinigung des von Merck in Darmstadt bezogenen Coniin wurde in der Weise ausgeführt, dass nach Lösung der Base in verdünnter Salzsäure der beigemengte Kohlenwasserstoff durch Destillation entfernt und die verbleibende Lösung mit Natriumnitrit behandelt wurde. Aus dem so erhaltenen Nitrosoconiin wurde die Base durch Einwirkung von trockenem Chlorwasserstoffgas regeneriert, aus dem so erhaltenen Hydrochlorat das Coniin abgeschieden, getrocknet und der fractionierten Destillation unterworfen; die bei 166—167° übergehende Base wurde zur Herstellung des Hydrochlorates verarbeitet, dessen schöne Krystallnadeln den Schmelzpunkt des absolut reinen Coniinsalzes besassen (218—219° C.).

Die so erhaltene Substanz wurde in dem hiesigen Institut zu den Untersuchungen über die Wirkungsintensität des Coniin benutzt. An einer Anzahl solcher Untersuchungen habe ich mich beteiligt, andere waren schon früher angestellt. Da es aber zweckmässig erschien, über alle nach dieser Richtung hin angestellten Beobachtungen zusammenhängend zu berichten, so hat mir Herr Prof. Falck, unter dessen Leitung alle Versuche angestellt wurden, sämtliche Protokolle für meine Arbeit zur Verfügung gestellt.

1. Versuche an weissen Mäusen.

Die zum Versuche bestimmte Menge des Giftes wurde in wässeriger Lösung den Tieren unter die Haut des Rückens eingespritzt.

Tabelle I.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Gabe in mg	Bemerkungen.
1	24,57	2	81,5	Lähmung, Tod nach 17 m.
2	22,05	1,76	79,82	Krampf, Lähmung, Tod nach 14 m.
3	20,31	1,6	78,78	— » » » $11^1/_2$ m.
4	21,13	1,66	78,58	— » » » $12^1/_2$ m.
5	20,14	1,58	78,45	» » » » 22 m.
6	20,61	1,6	77,62	14 m.
7	23,20	1,8	77,59	» » » » 13 m.
8	15,87	1,22	76,87	— » » » $18^1/_4$ m.
9	16,54	1,26	76,20	» » » » $24^3/_4$ m.
10	26,03	1,22	76,09	— » » » $28^1/_2$ m.
11	18,75	1,42	75,73	» » » » $16^3/_4$ m.
12	15,85	1,2	75,71	» » » » $15^1/_2$ m.
13	19,33	1,46	75,53	» » » » 13 m.
14	20,52	1,54	75,05	— » » » $10^1/_2$ m.
15	19,99	1,5	75,04	Unruhe, Krampf, Lähmung.
16	16,40	1,23	75,00	
17	21,92	1,64	74,81	»
18	19,93	1,48	74,26	
19	17,35	1,28	73,78	
20	21,48	1,58	73,56	
21	17,35	1,24	71,49	
22	13,00	0,78	59,61	
23	14,73	0,8	54,32	
24	17,44	0,88	50,18	
25	15,86	0,7	44,15	
26	19,06	0,78	40,66	
27	16,65	0,63	37,54	» »
28	21,04	0,75	35,65	» schreckhaft; Wirkung?
29	20,61	0,63	30,32	» » » ?
30	19,45	0,4	20,56	Keine Wirkung.

Zur Illustrierung der bei den Tieren hervorgetretenen Erscheinungen seien hier einige Versuchsprotokolle auszugsweise mitgeteilt.

5. Versuch.

20,14 g schwere Maus.

4h 0m: Einspritzung von 1,58 mg Coniinsalz.
5m: 30 Atmungen in 5 Sec.

4h 7m: Der Kopf des Tieres sinkt.
9m: 19 Atmungen in 5 Sec. Tier liegt lang gestreckt.
11m: 36 » » 15 Sec.
17m: 26 » » 10 » Krampfartige Zitterbewegungen dauern von jetzt an mit kurzen Unterbrechungen fort.
19m: 8 Atmungen in 5 Sec.
20m: 8 » » 10 »
21m: 6 » » 15 »
22m: Letzte Inspiration. Kurz nachher fibrilläre Bewegungen der Rückenmuskulatur.
27m: Linker Ischiadicus reagiert noch auf 71 cm R A.
35m: Reaction auf 65 cm R A.
43m: Keine Reaction mehr.
48m: Muskeln des rechten Oberschenkels mit 23 cm R A direct gereizt. Zuckung. Das Herz steht still.

8. Versuch.

15,87 g schwere Maus.

12h 41m: Einspritzung von 1,22 mg Coniinsalz.
43m: 20 Atmungen in 5 Sec.
50m: Kopf wird schon etwas gestützt.
53m: 10 Atmungen in 5 Sec., resp. 42 in 15 Sec., sehr unregelmässig.
55m: Zur Seite gelegt, wirft sich das Tier sofort herum.
57m: 25 Atmungen in 15 Sec.
59m: 3 » » 5
59¼m: Letzte Inspiration.
1h 21m: Linker Ischiadicus 28 R A Z.
22m: Keine Reaction mehr bei bis O R A. Muskeln reagieren noch auf 15 R A.

10. Versuch.

16,03 g schwere Maus.

10h 5m: Einspritzung von 1,22 mg Coniinsalz.
8m: 24 Atmungen in 5 Sec.
10m: 15 » » 5 » Kopf sinkt.
12m: 22 » » 10 » Kopf aufgestützt.
15m: 26 » » 10 »
18m: 18 » » 10 »

10h 22m: 5 Atmungen in 10 Sec. Luft schnappend.
25m: 6 » » 15 »
27m: 4 » » 15 » Werden immer schwächer und oberflächlicher.
33m: 3 Atmungen in 15 Sec.
33 1/3m: Letzte Inspiration.
48m: Linker Ischiadicus 14 RAZ.
51—52m: Bis ORA geprüft, keine Reaction. Muskeln 22 RAZ.

15. Versuch.

19,99 g schwere Maus.

11h 14m: Einspritzung von 1,5 mg Coniinsalz.
18m: 21 Atmungen in 5 Sec.
21m: 22 » » 5 »
26m: 17 » » 5 » Liegt auf Bauch und Brust, Kopf aufgestützt, hin und wieder eigentümliches, krampfig zitterndes Fortbewegen des Tieres.
29m: 17 Atmungen in 5 Sec.
32m: 16 » » 5 »
36m: 13 » » 5 »
42m: 31 » » 15 » Bleibt kurze Zeit zur Seite liegen.
44m: 31 » » 15 »
53m: 42 » » 15 » Vermehrte Speichelabsonderung.
12h 3m: 58 » » 15 » Hebt öfters den Kopf.
12m: 60 » » 15 » Bewegt sich wieder vorwärts.

19. Versuch.

17,35 g schwere Maus.

3h 50m: Einspritzung von 1,28 mg Coniinsalz.
52m: 24 Atmungen in 5 Sec.
57m: 26 » » 5 »
4h 2m: 19 » » 5 »
5m: 17 » » 5 » Eigentümlich zitterndes, krampfartiges Fortbewegen des Tieres.
12m: 31 Atmungen in 15 Sec. Liegt langgestreckt, Kopf gestützt.
17m: 43 Atmungen in 15 Sec. Sehr unruhig, bei dem Fortbewegen wird der Kopf kaum von der Unterlage entfernt.
23m: 47 Atmungen in 15 Sec. Sehr tiefe Inspirationen.

4h 37m: 51 Atmungen in 15 Sec. Inspirationen wieder normal. Kopf wird wieder gut gehoben.
5h 45m: 45 Atmungen in 15 Sec. Hat sich erholt.

21. Versuch.

17,35 g schwere Maus.

11h 58m: Einspritzung von 1,24 mg Coniinsalz.
12h 2m: 20 Atmungen in 5 Sec. Erscheint etwas schreckhaft.
9m: 13 » » 5 » Eigentümlich zitternde, krampfige Bewegungen, die sich von Zeit zu Zeit wiederholen.
17m: 32 Atmungen in 15 Sec.
24m: 16 » » 15 » Luft schnappend.
35m: 29 » » 15 »
37m: 52 » » 15 » Geht wieder ganz gut.

Das durch Coniin bei der Maus hervorgerufene Vergiftungsbild wird von der Höhe der Giftdosis stark beeinflusst. Kleinste Gaben, ca. 40 % der Tötungsdosis, bringen im Verhalten des Tieres Störungen (Unruhe, schreckhaftes Zusammenfahren) hervor, bezüglich deren man im Zweifel bleibt, ob sie als Giftwirkung gedeutet werden müssen. Erst 50 % der Tötungsdosis bedingt ausser der Unruhe und der erwähnten Schreckhaftigkeit zeitweilig deutliches krampfartiges Zittern, besonders des Hinterkörpers, während dessen die Atmung im allgemeinen lebhaft vor sich geht, stärkere Atmungsstörungen jedenfalls ausgeschlossen sind. Wird die Gabe auf ca. $^2/_3$ erhöht, dann gesellt sich zu dem Krampfe noch Lähmung hinzu: das nach einiger Zeit langgestreckt daliegende Tier wird hin und wieder von vereinzelten krampfigen Zuckungen heimgesucht. Erst eine erhebliche Steigerung der Dosis verursacht intensivere Lähmungserscheinungen: starkes Herabgehen der Atmungszahl, luftschnappendes Atmen, zum Teil wieder begleitet von krampfartigen Bewegungen des Tieres, die jetzt im Gegensatz zu den vorher bemerkten als dyspnoische gedeutet werden müssen, und schliesslich, bei Benutzung der Tötungsdosis, nach kürzerer Zeit der Tod. Zahlreiche Prüfungen des Ischiadicus liessen erkennen, dass dessen Erregbarkeit noch lange Zeit fortbesteht, erst nach $18^2/_3$, 19, 21, 23, $18^1/_2$, $24^1/_3$, 22 Minuten vollkommen aufgehoben ist, während die Muskeln, direct geprüft, noch auf schwache Ströme reagierten.

2. Versuche an Tauben.

Tabelle 2.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Applikationsstelle.	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
31	332	Hals	25	75,3	Erbrechen nach 5 m, 2 mal in $3^1/_2$ m, Krampf in 9 m, Tod nach $24^1/_2$ m.
32	358	»	20	55,8	» » 5 m, 10 » » $18^1/_2$ m, Krampf in $23^3/_4$ m, Tod nach 103 m.
33	361	»	18	49,9	» » 9 m, 4 » » 6 m, Krampf in $17^1/_2$ m, Tod nach $31^1/_2$ m.
34	326	Brust	15,7	48,2	Krampf in 7 m, Tod nach 12 m.
35	316	Hals	15	47,5	» » 8 m, » » 35 m.
36	363	»	16,5	45,5	» » $4^1/_2$ m, » » 41 m.
37	404	»	17	42,1	» » $10^1/_2$ m, » » 33 m.
38	290	»	12,2	42,0	Erbrechen nach $5^1/_2$ m, 8 mal in $8^1/_2$ m, Krampf in $16^1{}_2$ m, Lähmung.
39	325	Brust	13,4	41,2	» » $12^1/_2$ m, Krampf in $19^1/_2$ m, Tod nach $36^1/_2$ m.
40	318	Hals	13,1	41,2	» » 15 m, » » 21 m, Lähmung.
41	283	Brust	11,4	40,3	Krampf in 5 m, Tod nach $14^1/_2$ m.
42	317	»	12,7	40,1	Erbrechen nach 10 m, 6 mal in 14 m, Krampf in 16 m, Lähmung.
43	300	»	12	40	» » $17^1/_2$ m, 2 » » $4^1/_2$ m, Krampf in $36^1/_2$ m, Lähmung.
44	288	Hals	11,5	39,9	» » 14 m, 7 » » 6 m, Krampf in 31 m, Lähmung.
45	365	Brust	13,7	37,5	» » 7 m, 8 » » 85 m, Krampf in $36^1/_2$ m, Lähmung.
46	243	Hals	9,1	37,4	Lähmung.
47	403	Brust	13,6	33,7	Erbrechen nach 7 m, 7 mal in $9^1/_2$ m, Krampf nach $21^1/_2$ m. Lähmung.
48	349	»	11,3	32,3	» » $3^1/_2$ m, 28 » » 211 m.
49	350	»	10,5	30	» » $4^1/_2$ m, 12 » » 69 m, Lähmung.
50	372	»	10,2	27,4	» » $12^1/_2$ m, 4 » » 20 m, Schwäche.
51	340	»	8,5	25	» » $4^1/_4$ m, 9 » » 63 m.
52	318	»	7,2	22,6	» » $21^1/_2$ m, 11 » » $52^1/_2$ m.
53	276	»	5,5	19,9	» 11 m, 9 » » 57 m.
54	298	»	5,3	17,6	Keine Wirkung.
55	219	»	3,3	15,1	» »

31. Versuch.

332 g schwere Taube.

10h 32½m: Einspritzung von 25 mg Coniinsalz am Halse.
35½m: 10 Atmungen in 15 Sec.
37½m: Erbrechen; geht mit steifen Beinen.
40m: 20 Atmungen in 15 Sec.; Zittern.
41m: Erbrechen, übergehend in einen Krampfanfall. Flügel ausgebreitet, Kopf in den Nacken geschlagen, Beine nach hinten gestreckt.
43m: 19 Atmungen in 15 Sec.
46m: 15 » » 15 »
53m: 7 » » 15 » Zuckungen. — Von jetzt an treten diese immer stärker und stärker auf und werden, bei sichtbar sehr verlangsamter Atmung, zum Muskelkrampf gesteigert, der dem Tod (57m) vorhergeht.

32. Versuch.

358 g schwere Taube.

10h 52m: Einspritzung von 20 mg Coniinsalz am Halse, vorher 8 Atmungen in 15 Sec.
56m: 7 » » 15 »
57, 59½m, 11h ½m, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 15½m jedesmal Erbrechen; in den Pausen 7 Atmungen in 15 Sec.
11h 15¾m: Krampfanfall.
16½m: Zweiter Anfall, Beine nach hinten gestreckt.
18m: Neuer Anfall.
19m: 11 Atmungen in 15 Sec.
21m: 13 » » 15 » Beine noch immer krampfig nach hinten.
23½m: 9 Atmungen in 15 Sec. Flügel ausgebreitet.
26m: Krampfartiges Zucken.
40m: 8 Atmungen in 15 Sec. Liegt dauernd auf der Brust.
12h 19m: 6 » » 15 »
28m: 6 » » 15 » unter Schnabelöffnen.

12h 33m: Zuckungen, Atmung sehr verlangsamt.
34m: 5 Atmungen in 15 Sec.
35m: Tod, Zuckungen vorhergehend.

34. Versuch.

326 g schwere Taube.

11h 40m: Einspritzung von 15,7 mg Coniin an der Brust; vorher 9 Atmungen in 15 Sec.
44½m: 12 Atmungen in 15 Sec., geht mit steifen Beinen.
47m: Krampf, fällt auf die Brust, Beine nach hinten gestreckt.
48m: 24 Atmungen in 15 Sec.
49m: Krampf, Beine tetanisch steif.
49½m: Neuer Anfall.
50m: 18 Atmungen in 15 Sec. Krampfiges Flügelschlagen.
50½m: Heftiger Krampf. Die Atmung wird infolgedessen immer langsamer und behindert. Dann erfolgt Tetanus und
52m: Tod.

38. Versuch.

290 g schwere Taube.

8h 26½m: Einspritzung von 12,2 mg Coniin am Halse, gleich darauf 10 Atmungen in 15 Sec.
32, 33, 34, 34½, 35, 39, 39½, 40½m: Jedesmal Erbrechen.
41m: Heftiger Krampf, Kopf nach dem Nacken geschlagen, Beine nach hinten gestreckt.
42m: 12 Atmungen in 15 Sec.
43m: Starker Krampf.
43½m: 12 Atmungen in 15 Sec.
48½m: 10 » » 15 »
52m: 7 Atmungen in 15 Sec., unregelmässig, erschwert.
56m: Krampfige Zuckungen.
9h 6m: Zuckungen und Muskelschwirren, welches bei 9 Atmungen in 15 Sec. in der nächsten Zeit öfters wiederkehrt.
44m: Stärkerer Krampf und Muskelschwirren.
58m: 9 Atmungen in 15 Sec. Krampfhaftes Flügelschlagen.

10h 13m: Hebt den Kopf wieder hoch, geht unsicher umher, fortdauerndes Zittern und Beben.
29m: 12 Atmungen in 15 Sec., noch etwas Zittern.
59½m: Erbrechen.
12h 33½, 34, 35m: Jedesmal Erbrechen. — Erholt sich wieder.

43. Versuch.

300 g schwere Taube.

8h 30m: Einspritzung von 12 mg Coniin an der Brust.
33m: 12 Atmungen in 15 Sec.
40½m: 10 Atmungen in 15 Sec.
47½, 52m: Jedesmal Erbrechen.
56m: 11 Atmungen in 15 Sec. Grössere Unruhe, taumelnder Gang.
9h 6½m: Tier fällt unter Flügelschlagen auf die Brust, Beine nach hinten gestreckt, und bleibt in der nächsten Zeit auf der Brust liegen. Schnabel etwas geöffnet.
15m: 10 Atmungen in 15 Sec.
21m: 8 » » 15 »
30m: 9 » » 15 »
43m: Flügelschlagen.
58m: 10 Atmungen in 15 Sec. Flügelschlagen, bleibt aber noch auf der Brust liegen.
10h 14m: Wiederholtes Flügelschlagen und Versuch, sich aufzurichten.
52m: Bleibt jetzt stehen, jedoch zitternd.

47. Versuch.

403 g schwere Taube.

10h 8½m: Einspritzung von 13,6 mg Coniinsalz an der Brust.
10½m: 14 Atmungen in 15 Sec.
15½, 16½, 16¾, 22, 22½, 23, 25m: Jedesmal Erbrechen.
26m: 9 Atmungen in 15 Sec. Taumelnder Gang.
28m: Fällt nach vorn und bleibt auf der Brust liegen.
29m: Schwacher Krampf. Kopf in den Nacken zurückgeschlagen und Beine krampfig nach hinten gestreckt.
30½m: 10 Atmungen in 15 Sec. bei geöffnetem Schnabel.

10h 34m: Öfters krampfige Zuckungen und Muskelschwirren, das längere Zeit dauert.
35m: 12 Atmungen in 15 Sec.
38m: Abermals starke krampfige Zuckungen mit heftigem Muskelschwirren, Kopf stark nach hinten gebogen.
41m: 11 Atmungen in 15 Sec.
51m: Urinentleerung.
11h 12m: Abermals Urinentleerung.
11h 26m: Wiederholte Urinentleerungen, häufige Zuckungen, 8 Atmungen in 15 Sec.
49m: Urinentleerung.
12h 1m: Starke Zuckungen.
39m: Das Tier steht wieder, stark zitternd.
1h 15m: Das Tier geht wieder, das Zittern hat nachgelassen.
2h 50m: 12 Atmungen in 15 Sec. Hat sich vollkommen erholt.

Ich will auch hier das von der Höhe der Giftmenge abhängige Vergiftungsbild kurz schildern. Werden kleine Gaben bis zu etwas über $^4/_{10}$ der Tötungsdosis eingespritzt, so können in dem Verhalten des Tieres keine Änderungen wahrgenommen werden, die mit Sicherheit als Giftwirkung zu deuten sind. Erst $49^1/_2$ % der genannten Gabe brachte zweifellos Wirkung, indem 11 Minuten später der characteristische Brechanfall ausgelöst wurde, der im Laufe einer Stunde mehrfach wiederkehrte. Gleichzeitig war die Atmung etwas beschleunigt.

Weitere Steigerung der Giftdosis liess zunächst nur die nämliche Wirkung hervortreten. Erst nach der Einspritzung von 68 % traten Zeichen hinzu, die als Schwäche gedeutet werden müssen. Diese waren bei einem Versuche mit 74,5 % nicht zu übersehen: Das Tier steht anfangs etwas breitbeinig da, geht unsicher und taumelnd umher, sinkt beim ruhigen Stehen mehr und mehr in sich zusammen, fällt vornüber, richtet sich aber schnell wieder auf. Diese Lähmungserscheinungen können längere Zeit bestehen bleiben; sie werden zeitweilig sozusagen unterdrückt durch einen ausgelösten Brechanfall, zu dem sich das Tier aus der vorher eingenommenen sitzenden oder liegenden Stellung erhebt. Weitere Steigerung der Gabe auf 84 % und mehr bringt krampfige Affectionen. Verschiedene der mitgeteilten Protokolle

weisen nach, wie bei dem unsicher dastehenden resp. taumelnd gehenden Tier ganz plötzlich ein Krampfanfall hervortritt, der, soweit sich das genau beobachten lässt, wohl zunächst auf den Hinterkörper, die Beine, beschränkt ist: das Tier fällt unter Flügelschlagen auf die Brust, weil die Beine krampfig steif, mit flectierten Krallen, nach hinten gestreckt sind. Gegenüber anderen Untersuchungen ist hier besonders zu betonen, dass vor und nach einem solchen Krampfanfall die Atmungsthätigkeit des Tieres nicht verlangsamt, auch nicht dyspnoisch gewesen, dass somit der Krampf nicht als Erstickungskrampf angesehen werden kann. Dieser Beinkrampf, wie ich ihn nennen möchte, kann längere Zeit bestehen bleiben; auch können nunmehr noch Zuckungen verschiedenster Muskelgruppen mit lebhaftem Muskelschwirren sich hinzugesellen. Zeitweilig liegt das Tier dann ganz ruhig in Halblähmung da. Ist die Tötungsdosis oder eine höhere beigebracht, dann ändert sich das Vergiftungsbild derart, dass dem ersten Krampfanfall resp. mehreren, die schnell einander folgten, ein Stadium der Ruhe, der Lähmung folgt: bei dem in der Hand gehaltenen Tier hängt der Kopf schlaff herab, und die noch immer nach hinten gestreckten Beine können jetzt leicht gebeugt werden. Die Atmungszahl geht aber jetzt schnell, oft von Minute zu Minute, stark herab. Auch erfolgt die Atmung oberflächlich und mit Schnabelöffnen etwas später unter schwachen Körperbewegungen, die sich bald zu schwachen und heftigen Zuckungen der Brust- und Flügelmuskulatur verstärken, meist in einen allgemeinen Krampf übergehen und das Leben des Tieres beenden. — Ganz vereinzelt wurden bei den vergifteten Tieren Speicheln und öftere Harnentleerungen beobachtet.

Verschiedene Experimentatoren haben ebenfalls Versuche an Tauben ausgeführt.

Schon Rossi beschreibt zwei solcher Versuche. Eine Taube ging im Verlaufe von 45 Sekunden nach heftigem Krampfanfall zu Grunde; die zweite, die eine geringere Giftmenge erhalten hatte, wurde wohl von heftigem, länger dauernden Krampf befallen, erholte sich dann aber wieder, nachdem sie einige Zeit ruhig (wohl etwas gelähmt) gewesen war; von Erbrechen ist nichts erwähnt.

L. van Praag benutzte zu seinen Versuchen einen Hänfling, einen Grünling und einen Staar; sie wurden durch einen Tropfen Coniin in kurzer Zeit, nach vorhergegangenem Krampfe, getötet.

Genauer beschreibt Guttmann 2 Versuche an Tauben, von denen der einen die Giftlösung unter die Bauchhaut, der anderen in den Schlund gebracht wurde. Guttmann betont am Ende seiner Protokolle, dass das Gift nur Lähmung aller willkürlichen Bewegungen, ohne Spuren von Convulsionen, bewirkt habe. Zur Erklärung dieser Abweichung von unseren Beobachtungen ist anzuführen, dass Guttmann, der freies, unverbundenes Coniin gebrauchte, nur kleine Gaben benutzte, denen gleich, die von uns in den Versuchen 48—50 gebraucht wurden; auffallend ist aber dabei, dass in dem von Guttmann erhaltenen Vergiftungsbild der Brechanfall völlig fehlt.

Auch Prévost hat einige Versuche an Tauben ausgeführt, um bei diesen nach Thoraxeröffnung die Einwirkung des Giftes auf den Vagus genauer zu verfolgen. Für vorliegende Arbeit sind diese Untersuchungen ohne Bedeutung.

Leider ist in den Versuchen aus älterer Zeit das Körpergewicht der Tiere nie angegeben, mithin ein Vergleich mit unseren Versuchen nicht möglich.

Bezüglich der in Tabelle 2 eingetragenen Ergebnisse habe ich hier noch einen Punkt zu erörtern. Da unter die Haut der Brust, wenn die Gefahr eines Verlustes ausgeschlossen werden soll, nur eine kleine Menge Giftlösung eingespritzt werden kann, die benutzten Tötungsgaben aber zum Teil ein grösseres Volumen bildeten, so wurden diese den Tieren am Halse beigebracht. Mehrere Versuche derart ergaben, dass das Gift hier weniger stark wirkte als bei Einspritzung an der Brust. Es wurde deshalb für beide Applikationsarten die geringste tötliche Gabe bestimmt durch Ausführung der Versuche 37—38 und 41—42. Die so festgestellten Tötungsdosen betragen für den Hals 42,08 mg, für die Brust 40,28 mg. Da die Differenz noch nicht 5% beträgt, ist es zweifelhaft, ob sie in unvermeidlichen Versuchsfehlern begründet ist oder dahin gedeutet werden muss, dass die Giftlösung, zwischen Halshaut und Kropf appliciert, nicht so gute Resorptionsbedingungen

findet, als wenn sie direkt mit der Oberfläche der Brustmuskeln in Berührung kommt.

Schon Guttmann hat bei seinen Versuchen **Coniin und Curare** in Parallele gestellt und, besonders auf die Versuche an Kaninchen sich stützend, den Unterschied zwischen beiden dahin ausgesprochen, dass Coniin Krämpfe erzeuge, Curare aber nicht, während bei den Kaltblütern und der Taube beide Gifte nur lähmend wirkten. Später hat H. Schulz auch bezüglich der Säugetiere (Kaninchen) den Angaben von Guttmann widersprochen, indem er aus seinen Untersuchungen den Schluss zog: »Das bromwasserstoffsaure Coniin ist kein krampferregendes Gift; die nach seiner Anwendung auftretenden Konvulsionen sind, wo sie überhaupt auftreten, der Ausdruck beginnender Suffokation. Die Wirkungen beider Gifte auf die einzelnen Organe genauer besprechend, glaubt Schulz einen weitgehenden Parallelismus in der Wirkung beider« annehmen zu müssen.

Dass die bei Säugetieren hervortretenden Coniinkrämpfe nicht immer mit Dyspnoe und Erstickung im Zusammenhange stehen, sondern zum Teil als direkte Coniinwirkung aufzufassen sind, ist früher bereits in der Arbeit von Hadenfeldt nachgewiesen worden. Wir sahen bei der Taube nach der Coniinvergiftung ebenfalls Krämpfe auftreten. Zur Beantwortung der Frage des Parallelismus zwischen Coniin und Curare resp. Curarin wäre also zu untersuchen, ob letztere Substanz die gleichen Erscheinungen bei der Taube hervorruft. Ich kann mich hier auf eine 1891 im hiesigen Institut ausgeführte Arbeit von H. Weicker beziehen, betitelt: Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Curarin, in der die bei den Tauben hervortretenden Wirkungen genauer aufgeführt sind. Nach verschieden hohen Gaben des Giftes trat niemals eine Krampfaffektion hervor; bei Benutzung von Tötungsdosen sah man allerdings unmittelbar vor dem Tode stärkere krampfige Zuckungen mit Flügelschlagen, Erscheinungen, die der gestörten, sehr verlangsamten, dyspnoischen Atmung ihre Entstehung verdanken. Bei nicht tödlichen Dosen trat nur lähmungsartige Schwäche hervor: das Tier nahm Bauch- und Brustlage ein ohne Rückwärtsstreckung der Beine und verharrte in dieser Lage längere Zeit, um sich dann zu erholen. Bei zwei Tauben,

von denen die eine die Tötungsdosis, die andere eine minimal wirkende Gabe erhalten hatte, stellte sich je zweimal kurz hintereinander Erbrechen ein. Dasselbe ist in diesen Fällen wohl als zufällige Erscheinung, nicht als Giftwirkung anzusehen, da es in letzterem Falle häufiger und bei einer grösseren Zahl von Versuchen aufgetreten sein würde. Wir glauben deshalb schliessen zu dürfen, dass das Curarin irgend welche erregende Wirkungen nicht besitzt, während diese gerade bei entsprechender Giftgabe das Bild der Coniinvergiftung beherrschen. Es dürfte mithin durch diese Untersuchungen ein weiterer Beweis dafür erbracht sein, dass das Coniin ausser der lähmenden auch erregende Wirkung besitzt, sowie dass ein Parallelismus zwischen Coniin und Curarin nicht besteht.

Zum Schlusse spreche ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Falck, für die Anregung und Unterstützung bei dieser Arbeit meinen Dank aus.

Lebenslauf.

Ich, Hans Martens, Sohn des verstorbenen Christian Martens in Hohenwestedt, bin am 21. September 1864 in Hohenwestedt geboren. Ich besuchte von 1870—1878 die Volksschule meines Heimatsortes, von 1878—1882 die Realschule in Itzehoe, von 1882—1885 das Gymnasium in Glückstadt; studierte Medicin von 1885—1890 in Kiel und Berlin, bestand in Kiel 1887 das tentamen physicum, 1890 das Staatsexamen, 1891 das rigorosum. Ich diente im Sommer 1887 mit der Waffe beim Füsilierbataillon Regiments »Herzog von Holstein«, als einjähriger Arzt im Sommer 1890 beim 2. Bataillon desselben Regiments in Neumünster, gleich darauf 6 Wochen als Unterarzt beim Regiment »Königin« (86) in Flensburg. Seit Februar 1891 bin ich praktischer Arzt in Hohenwestedt, seit Oktober 1892 verheiratet.